

Innovation durch Kooperation

Jahr für Jahr kommen unzählige neue Medikamente auf den Markt, doch für viele ernsthafte Erkrankungen gibt es nach wie vor keine ausreichenden Behandlungsmöglichkeiten. Während Pharmaunternehmen Forschungsstandorte schließen und sich auf besonders vielversprechende Therapiefelder konzentrieren, gründen Universitäten und andere akademische Institutionen eigene Einrichtungen zur Wirkstoffentwicklung. Für sich allein kann aber weder die Industrie noch die akademische Forschung in Zukunft erfolgreich sein. Das Gebot der Stunde heißt deshalb: Kooperation.

TEXT GÜNTER STOCK

Die Suche nach neuen medizinisch relevanten Wirkstoffen hat sich innerhalb der vergangenen Jahrzehnte dramatisch verändert. Zu Beginn der pharmazeutischen Ära in den 1950er- und 1960er-Jahren testeten Wissenschaftler vor allem potenzielle Wirkstoffmoleküle in Laborversuchen und an mehr oder weniger

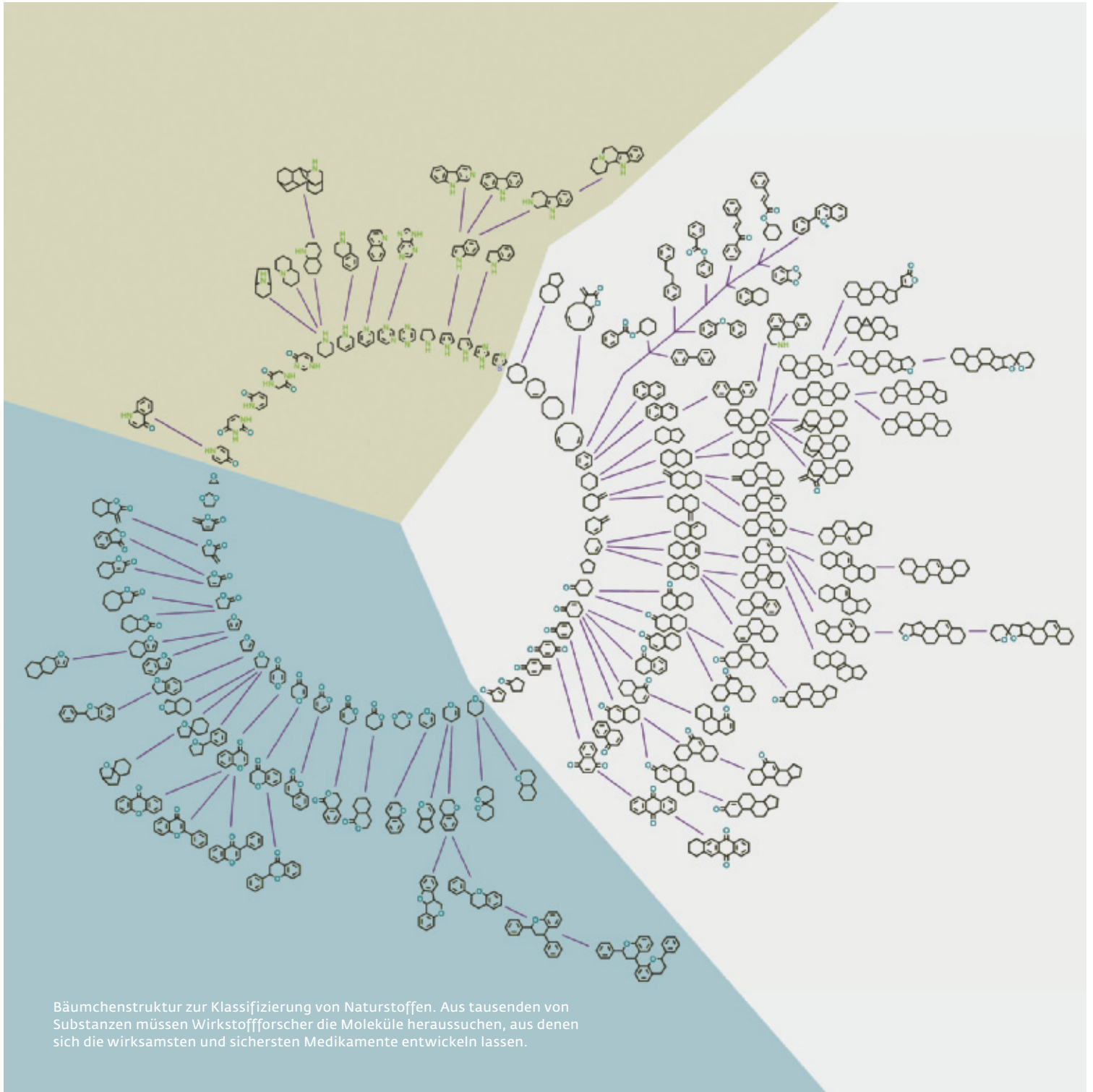
nicht mehr im Versuch-und-Irrtum-Verfahren zu überprüfen, sondern gezielt nach ihnen zu suchen. Vor allem neue Erkenntnisse zu Ursachen und Verlauf von Krankheiten haben dazu beigetragen, dass sich unsere Fähigkeit, neue Wirkstoffe zu finden, grundlegend verbessert hat.

Fast alle großen Forschungsnationen haben diese Entwicklung maßgeblich unterstützt, und auch die pharmazeutische Industrie hat sie durch zum Teil stark steigende Forschungsausgaben befördert. Hierzulande wurde diese moderne Forschung durch Programme der Bundesregierung wie dem BioRegio-Wettbewerb, BioChance, BioChancePlus und Go-Bio nachhaltig und wirkungsvoll vorangetrieben. Die Bundesregierung hat 2007 zudem die Pharma-Initiative für Deutschland initiiert. Auch der Spitzencluster-Wettbewerb kommt – zwar nicht nur, aber auch – der medizinischen Forschung und Entwicklung zugute.

All diese Aktivitäten wurden ihrerseits durch Wagniskapital unterstützt, das insbesondere in den 1990er-Jahren einen großen Beitrag leistete, als die Biotechnologie und die Gründung von Biotechnologie-Firmen

Die großen Fortschritte in der Biologie ermöglichen es, neue Wirkstoffe gezielt zu suchen

geeigneten Modellorganismen, bevor sie ihre erste wirkliche Bewährungsprobe am Menschen zu bestehen hatten. In den nachfolgenden Jahren ermöglichten es vor allem die außerordentlich großen Fortschritte im Bereich der Biologie, neue Wirkstoffe



einen wahren Boom erlebten. Der biologisch-medizinische Fortschritt hat hiervon erheblich profitiert und in einigen Fällen auch bereits die Geber des Wagniskapitals. Nie in der Geschichte der pharmazeutischen Industrie sind so viele Firmen gegründet worden – aber auch untergegangen – wie seit dem Biotechnologie-Boom der 1990er-Jahre. Erfreulich ist in diesem Zusammenhang, dass auch in Deutschland immer mehr private Geldgeber dazu übergehen, einen Teil ihres Vermögens in die Gründung von Start-up-Firmen zu investieren oder den großen Forschungsorganisationen dabei helfen, eigene Forschungsinstitutionen zu gründen.

Im Folgenden will ich drei Entwicklungen kritisch betrachten: die enormen Erfolgserwartungen, die die Kapitalmärkte seit den 1980er-/1990er-Jahren an die Pharmaindustrie haben, die Fokussierung der Industrie auf besonders erfolgversprechende Therapiefelder sowie den Aufbau eigener Institute zur Wirkstofffindung durch die akademischen Forschungseinrichtungen.

Das Versprechen von immer mehr „Kassenschlagern“, sogenannten Blockbustern, und die Erwartung, dass dieses Versprechen eingehalten wird, haben zwar den Finanzmarkt in Atem gehalten. Es hat aber auch sehr früh dazu geführt, dass von einer erheblichen Innovationslücke die Rede war. Die hohe Erwartungshaltung der Märkte, die von Forschungsseite manchmal ein wenig zu euphorisch geschürt

Ungleichgewicht zwischen Erwartungshaltung und tatsächlich eingeführten Produkten

wurde, und die tatsächlich eingeführten neuen Produkte gerieten zusehends in ein Ungleichgewicht. So entstand die allgemeine Wahrnehmung einer Innovationslücke. Dabei war es für den kritischen Betrachter und Kenner der Branche klar, dass die Zahl der wirklich großen pharmazeutischen Durchbrüche über die Jahre relativ konstant blieb. Eine Erkenntnis übrigens, die sehr früh zu einer gewissen Bescheidenheit hätte führen sollen. Hinzu kommt, dass viele

große Markterfolge der vergangenen Jahrzehnte vor allem auf die Globalisierung der Märkte und die verbreiterte Einsetzbarkeit neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zurückzuführen waren.

Dennoch, diese Erfahrungen sollten zumindest zu drei Konsequenzen führen: Wir brauchen ein Erwartungsmanagement, das dafür sorgt, dass Erwartungen

Das Beklagen einer Innovationslücke ist genauso unberechtigt wie das Herbeiwünschen von Durchbrüchen

nicht so hoch geschraubt werden, dass der Erfolg am Ende nicht mehr als ein solcher wahrgenommen wird. Wir müssen zudem offen über Chancen und Risiken der verschiedenen Ansätze diskutieren und klarmachen, wie komplex die Entwicklung neuer Medikamente und Therapieformen ist.

Das Beklagen einer Innovationslücke ist genauso unberechtigt wie das ungeduldige Herbeiwünschen von Durchbrüchen, womit leider immer seltener wissenschaftliche als vielmehr finanzielle Erfolge gemeint sind. Die Entwicklung vieler neuer Medikamente gegen seltene Erkrankungen – sogenannte Orphan Drugs – ist beispielsweise ein großer Innovationserfolg. Durch die Anfang 2000 in Kraft getretene europäische Verordnung zu Orphan Drugs und die Aktivitäten der Pharma- und Biotech-Unternehmen auf diesem Gebiet stehen den Patienten in der Europäischen Union mittlerweile 61 solcher Medikamente zur Verfügung (Stand: Dezember 2010). In den vergangenen fünf Jahren wurden jährlich im Schnitt etwa acht Medikamente gegen seltene Erkrankungen zugelassen. Dies entspricht rund 20 Prozent der neuen Medikamente pro Jahr. Auch die EG-Verordnung für Kinderarzneimittel 2006 war erfolgreich: Sie legt seit Mitte 2008 die pädiatrische Entwicklung für alle Arzneimittel verpflichtend fest, von denen Kinder einen Nutzen haben könnten.

Ich will an dieser Stelle auch auf die vielversprechende Forschung zur personalisierten oder individualisierten Medizin hinweisen. Dabei sollen Medikamente immer spezifischer und gezielter wirksam



sein – dafür aber auch bei immer weniger Patienten. Ich will allerdings nicht verhehlen, dass es nach wie vor auch Medikamente geben wird und geben muss, die sich für eine Vielzahl von Menschen eignen. Das heißt: Die personalisierte Medizin ist eine Ergänzung des pharmazeutischen Paradigmas, aber nicht dessen Ablösung.

Es besteht kein Zweifel, dass es aufgrund der bereits heute vorhandenen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zunehmend schwieriger werden wird, neue Medikamente zu finden. Auch die gestiegenen Sicherheitsstandards machen die Bereitstellung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nicht einfacher – ein Spiegelbild der erfreulichen Tatsache, dass wir uns bereits auf einem sehr hohen pharmazeutischen Standard befinden.

Ein weiterer beachtenswerter Umstand ist, dass sehr viele Firmen und Forschungsinstitutionen ihre Anstrengungen auf einige wenige Krankheitsgebiete konzentrieren: Krebsforschung, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Immunerkrankungen. Dagegen wird auf den Gebieten der Fortpflanzungs- und Altersmedizin weniger geforscht – von Forschung zu Krebs, Morbus Alzheimer und zum Herz-Kreislauf-System einmal abgesehen. Auch geschlechterspezifische Alterungsvorgänge sowie das männliche und weibliche Klimakterium sind Themen, die heute im Gegensatz zu den 1970er-Jahren weitgehend vernachlässigt werden. Dies ist bedauerlich, da Altersprozesse mehr umfassen als altersbedingte Krebserkrankungen, Demenz und Bluthochdruck.

Die enorme Konzentration auf die Krebsforschung und die Erforschung des zentralen Nervensystems ist in Anbetracht des sehr hohen Leidensdrucks der Patienten notwendig und richtig. Beide Forschungsgebiete sind jedoch äußerst komplex, sodass die Entwicklungszeiten neuer Produkte lang und die Erfolgsraten relativ gering sind. Zurzeit liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Produkt nach ersten klinischen Tests den Markt erreicht, bei rund zehn Prozent. Eine Quote übrigens, auf die möglicherweise immer mehr Gebiete abrutschen könnten, in denen neue Therapieformen erforscht werden.

Daher ist es kein Zufall, dass Unternehmen stärker dazu übergehen, Kooperationsmodelle mit akademischen Einrichtungen zu entwickeln: Modelle von „Public Private Partnership“, wie sie von einigen mittelständischen Pharmafirmen bereits in den

1990er-Jahren erfolgreich erprobt wurden und heute auch von den großen Pharmaunternehmen als Erfolgsmodell angesehen werden. Dadurch will die industrielle Pharmaforschung das Auffinden neuer Zielstrukturen für Medikamente erleichtern.

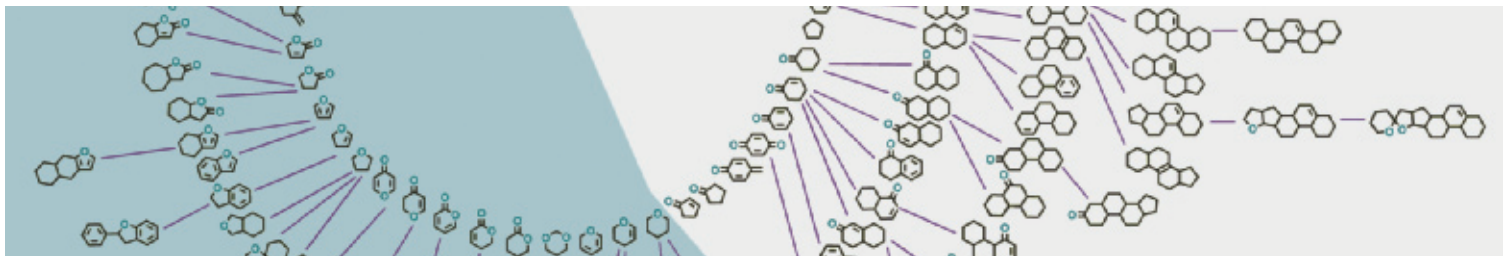
Allerdings können solche Kooperationen, bei denen akademische Forschungsergebnisse von Pharmafirmen für die Medikamentenentwicklung übernommen werden, scheitern, denn längst nicht alle erfolversprechenden vorklinischen Wirkstoffe erreichen Marktreife – das Erfolgskriterium der Pharmaindustrie. Wenn diese Misserfolge weniger wissenschaftlich als vielmehr wirtschaftlich begründet sind, ist dies gerade für Forscher aus den akademischen Be-

Eigene Screening-Abteilungen sind wenig erfolgversprechend

reichen oftmals schwer zu akzeptieren. Möglicherweise beurteilen Industrieforscher Ergebnisse ihrer akademischen Kollegen auch kritischer und lehnen Substanzen in der Entwicklung eher ab („not invented here“-Syndrom). Umgekehrt kann die Hoffnung, mehr Geld einzunehmen und mehr Anerkennung zu gewinnen, wenn man als akademische Institution einen Wirkstoff zu einem späteren Zeitpunkt an eine Firma abgibt, Kooperationen verzögern.

Dies führt dazu, dass mehr und mehr akademische Institutionen in sogenannten Wirkstofffindungsinstituten eigene Hochdurchsatz-Screening-Abteilungen schaffen, um ihre Wirkstoffe besser zu definieren und zu charakterisieren. Ein für meine Begriffe ungeheuer teures und – wie ich fürchte – wenig erfolgversprechendes Verfahren.

Die in den akademischen Institutionen tätigen Forscher sollten die pharmazeutische Kompetenz der Pharmaindustrie als wissenschaftliche Leistung eigener Art anerkennen. Denn der Aufbau und Dauerbetrieb neuer Screening-Verfahren zur Wirkstofftestung, die Substanzen für ein Massen-Screening tauglich machen sollen, sind extrem anspruchsvoll und kostenintensiv – in der Regel eine Anstrengung, die nicht in einem hochrangigen Fachjournal wie SCIENCE veröffentlicht werden kann. Zudem können große



Substanzbibliotheken für neue entwicklungsfähige Arzneimittel-Kandidaten von akademischen Institutionen nicht immer in optimaler Weise vorgehalten werden. Auch die chemische Optimierung von Arzneimittel-Kandidaten ist nicht unbedingt Allgemein-gut akademischer Forschungsinstitute.

Die pharmazeutische Entwicklung von Wirkstoffen ist also eine Disziplin, die zwingend praktische Erfahrung erfordert – Know-how, wie es akademische Institutionen nur sehr schwer über Jahre hinweg aufbauen und erhalten können. Selbst große Pharmafirmen überlegen inzwischen, ihre Substanzbiblio-

Die pharmazeutische Entwicklung von Wirkstoffen erfordert zwingend praktische Erfahrung

theken partiell oder in Gänze auszutauschen oder gemeinsam zu nutzen – Kooperationsmodelle also, die einerseits der Komplexität im Forschungs- und Entwicklungsbereich Rechnung tragen, aber gleichzeitig auch die Anforderungen bei der Zulassung und in der Nach-Zulassungszeit berücksichtigen, die ihrerseits ebenfalls wesentlich komplexer, anspruchsvoller und teurer geworden sind.

Kann der Aufbau vieler selbstständiger kleiner Screening-Einheiten also erfolgreich sein? In einer Zeit, in der die enge Interaktion zwischen Forschung und Entwicklung eine Schlüsselrolle bei der Ausarbeitung neuer Therapieformen einnimmt, muss die akademische Forschung darauf achten, sich so zu positionieren, dass sie kooperationsfähig wird und bleibt. Dies ist eine große Aufgabe, die in ihrer Dimension nicht unterschätzt werden sollte. Eine solche Zielrichtung wissenschaftlich-wirtschaftlichen Handelns ist nach meiner festen Überzeugung meist sinnvoller als das Verfolgen der Vision einer wie auch immer gearbeteten selbstständigen Entwicklung von Wirkstoffen.

Akademische Forschungseinrichtungen sollten ihr Geld deshalb nicht für dieselben Aufgaben ausgeben, auf die sich die pharmazeutische Industrie seit langem spezialisiert hat. Ein Beispiel: In den 1980er-Jahren gab es eine für meine Begriffe beklagenswerte

Entwicklung in der Arzneimittelforschung für ärmere Länder. Damals investierten Stiftungen sehr viel Geld in die Entwicklung von Antibiotika und Methoden der Fertilitätskontrolle. Diese Anstrengungen waren von wenigen Ausnahmen abgesehen nicht von Erfolg gekrönt und haben sehr viel Geld gekostet. Es wäre schade, wenn wir einen solchen Misserfolg erneut im Bereich der frühen akademischen Arzneimittelforschung in Deutschland erleben würden.

Stattdessen ist es dringend notwendig, dass akademische und industrielle Forschungslaboratorien eng miteinander kooperieren und eine neue Form von „Public Private Partnership“ aufbauen, damit beispielsweise Screening-Einrichtungen partnerschaftlich betrieben werden können. Dazu gehört die Bereitstellung verlässlicher Testsysteme, aber auch das gemeinsame Betreiben von Substanzbibliotheken. Schon heute tauschen sich die akademische und industrielle Forschung über neue Wirkstoffziele und Wirkstoffe im frühen Entwicklungsstadium aus. Dies sollte auf den gesamten Bereich der Wirkstofffindung erweitert werden.

Wenn also die großartigen Chancen der molekularen Medizin, die immer noch vor uns liegen, wirklich effektiv genutzt werden sollen, hilft weder starkes Wünschen nach „Blockbustern“ oder nach durchschlagendem und raschem Erfolg der personalisierten Medizin – und auch nicht der Aufbau von Arzneimittel-Entwicklungsinstitutionen im akademischen Bereich. Meiner Ansicht nach sollte die zunehmende Kooperationsfähigkeit der vergangenen Jahre, die zunehmende Kooperationswilligkeit und der zunehmende Respekt vor der jeweiligen Kompetenz der im industriellen und akademischen Bereich tätigen Forscher konsequent weitergeführt werden. Durch neue Formen intensiver „Public Private Partnerships“ oder „Public Public Partnerships“, aber vor allem auch einer mutigeren „Private Private Partnership“ zwischen Unternehmen können die vorhandenen medizinischen Möglichkeiten mit angemessenen finanziellen Ressourcen ausgeschöpft werden.

Denn neben der erhöhten Kooperationsnotwendigkeit zwischen akademischen und industriellen Forschungs- und Entwicklungsabteilungen gibt es zweifellos auch immer mehr „Private Private“-Kooperationen. So arbeiten Größen der Branche wie GlaxoSmithKline (GSK) und Pfizer in einem Gemeinschaftsunternehmen bereits zusammen, um

HIV-Wirkstoffe zu entwickeln. Boehringer Ingelheim und Eli Lilly möchten künftig auf dem Gebiet der Wirkstoffentwicklung gegen Diabetes zusammenarbeiten.

Dies zeigt, wie schwierig und umkämpft das Feld der Arzneimittelentwicklung geworden ist. Eine Entwicklung, die auch im kürzlich erschienenen Analyse-Band der Deutschen Bank Research für die Biotechnologie beschrieben wurde: Aufgrund der hohen Komplexität und der erheblichen Kosten werden ein erhöhtes Maß an Kooperationen innerhalb der Biotechnologie-Branche erwartet und vermehrt Abkommen mit größeren Pharmafirmen prognostiziert.

Kooperationsfähigkeit, Kooperationswilligkeit und die Anerkennung der Professionalität, die man zur Entwicklung und Vermarktung von modernen Therapieangeboten braucht, sind meines Erachtens operative Vorgaben, die im akademischen Bereich beachtet werden sollten. Wichtig für das Gelingen ist allerdings in gleicher Weise die Bereitschaft der in der Industrie tätigen Forscher und Entwickler, sich sehr ernsthaft mit den Kooperationsangeboten aus dem akademischen Bereich auseinanderzusetzen. Langfristige Kooperationsabkommen mit Forschern oder

DER AUTOR



Günter Stock, Jahrgang 1944, studierte Medizin in Heidelberg, wo er auch eine Professur für Vegetative Physiologie erhielt, und trat 1983 in die Schering AG ein. Von 1989 bis 2005 war er im Vorstand der Schering AG für Forschung und Entwicklung zuständig. Seit 2001 ist er Vizepräsident der Max-Planck-Gesellschaft, seit 2006 Präsident der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und seit 2008 zudem Präsident der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften.

Kooperationen innerhalb der Netzwerke und über die Grenzen der Institutionen hinweg

Forschungsinstitutionen können dabei ähnlich bedeutsam sein wie Abkommen mit konkurrierenden oder befreundeten Firmen.

Um mit einem vielleicht kühnen Vergleich zu enden: Die mithilfe der Bioinformatik aufgezeigten Netzwerkstrukturen in Zellen und Organismen sollten ein Vorbild sein für die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern aus den unterschiedlichen Forschungseinrichtungen. Das heißt: Kooperationen innerhalb der Netzwerke und über die Grenzen der verschiedenen Institutionen hinweg, dazu der Mut, auch außerhalb des Mainstreams in Forschungsgeldern zu investieren – das ist meiner Ansicht nach das Erfolgsmodell für die künftige Pharmaforschung. ◀